

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
5 février 2004 (05.02.2004)

PCT

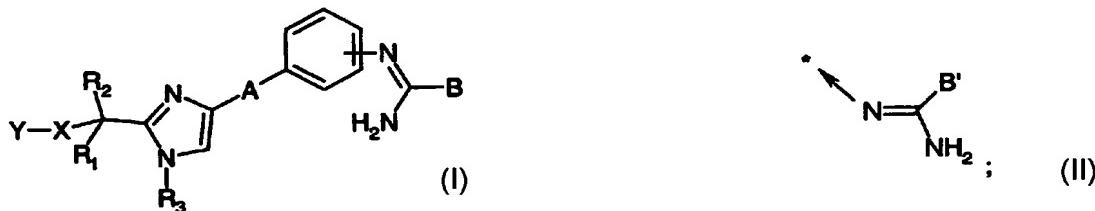
(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2004/011402 A3**

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : C07D 409/12, A61K 31/417, A61P 25/00, C07D 409/14
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2003/002336
- (22) Date de dépôt international : 24 juillet 2003 (24.07.2003)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 02/09416 25 juillet 2002 (25.07.2002) FR
- (71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; Société par Actions Simplifiée, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : BIGG, Dennis [FR/FR]; 12, rue des Benedictines, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). LIBERATORE, Anne-Marie [FR/FR]; 10, rue de la Croix Picard, F-78610 Auffargis (FR). CHABRIER DE LASSAUNIERE, Pierre-Etienne [FR/FR]; 134, quai Louis Blériot, F-75016 Paris (FR).

*[Suite sur la page suivante]*

(54) Title: NOVEL ARYLIIMIDAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USES THEREOF

(54) Titre : DERIVES D'ARYLIIMIDAZOLES ET LEUR UTILISATION EN TANT QU'INHIBITEURS DE NO SYNTHASES ET EN TANT QUE MODULATEURS DES CANAUX SODIQUES



**(57) Abstract:** The invention concerns compounds of general formula (I), wherein R<sub>1</sub> represents H, alkyl, cycloalkyl or cycloalkylalkyl and R<sub>2</sub> represents H or alkyl; R<sub>3</sub> represents H, alkyl or aralkyl; X represents a bond or a linear or branched alkylene radical (II); Y represents H, cycloalkyl, OR<sub>14</sub>, SR<sub>15</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> or A represents a bond or phenyl; B and B' are independently selected among alkyl, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, SR<sub>8</sub> and carbocyclic aryl or heterocyclic aryl radicals with five or six members optionally substituted; R<sub>4</sub> represents H, alkyl, aryl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aralkyl, -C(O)R<sub>9</sub>, -C(O)OR<sub>9</sub>, -C(O)NHR<sub>9</sub> or -SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, or further aryl or aralkyl whereof the aromatic ring is optionally substituted and R<sub>5</sub> represents in particular H or alkyl, or further R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> form with the nitrogen atom bearing them a non-aromatic heterocycle of five to seven members optionally substituted; R<sub>6</sub> represents (in particular) H or alkyl and R<sub>7</sub> represents (in particular) H or alkyl; R<sub>8</sub> represents an alkyl radical optionally substituted; R<sub>9</sub> represents alkyl, haloalkyl, cycloalkyl or cycloalkylalkyl, or further one of the aralkyl or aryl or heteroaryl radicals optionally substituted; R<sub>14</sub> and R<sub>15</sub> independently represent (in particular) alkyl, phenyl or aralkyl. The compounds of general formula (I) can be used as NO synthase inhibitors and as modulators of sodium channels (for treating pains, multiple sclerosis, the central nervous system or the peripheral nervous system and the like).

**(57) Abrégé :** L'invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente H, alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle et R<sub>2</sub> représente H ou alkyle; R<sub>3</sub> représente H, alkyle ou aralkyle; X représente une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié (II); Y représente H, cycloalkyle, OR<sub>14</sub>, SR<sub>15</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ou A représente une liaison ou phényle; B et B' sont choisis indépendamment parmi alkyle, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, SR<sub>8</sub> et des radicaux aryle carbocyclique ou aryle hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitués; R<sub>4</sub> représente H, alkyle, aryle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aralkyle, -C(O)R<sub>9</sub>, -C(O)OR<sub>9</sub>, -C(O)NHR<sub>9</sub> ou -SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, ou encore aryle ou aralkyle dont le noyau aromatique est éventuellement substitué et R<sub>5</sub> représente notamment H ou alkyle, ou encore R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle non aromatique de cinq à sept chaînons éventuellement substitué; R<sub>6</sub> représente (notamment) H ou alkyle et R<sub>7</sub> représente (notamment) H ou alkyle; R<sub>8</sub> représente un radical alkyle éventuellement substitué; R<sub>9</sub>

*[Suite sur la page suivante]*

WO 2004/011402 A3



(74) **Mandataire :** BOURGOUIN, André; Beaufour Ipsen - S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Industrielle, 24, rue Erlanger, F-75781 Paris Cedex 16 (FR).

FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(81) **États désignés (national) :** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises

(88) **Date de publication du rapport de recherche internationale:**

29 avril 2004

(84) **États désignés (régional) :** brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

représente alkyle, haloalkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, ou encore l'un des radicaux aralkyle ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués; R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> représentent (notamment) indépendamment alkyle, phényle ou aralkyle. Les composés de formule générale (I) peuvent être utilisés en tant qu'inhibiteurs de NO synthases (NOS) et en tant que modulateurs des canaux sodiques (traitement des douleurs, de la sclérose en plaques, des troubles du SNC ou du SNP, etc.).

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/03/02336

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D409/12 A61K31/417 A61P25/00 C07D409/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 26656 A (S.C.R.A.S.) 19 April 2001 (2001-04-19) cited in the application claim 1	1,7
A	WO 98 58934 A (S.C.R.A.S.) 30 December 1998 (1998-12-30) page 1; claim 1	1,7

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 March 2004

Date of mailing of the international search report

19/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/03/02336

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0126656	A 19-04-2001	FR FR AU BR CA CN CZ EP EP WO HU JP NO	2799461 A1 2812546 A1 7796500 A 0014649 A 2388505 A1 1391474 T 20021292 A3 1223933 A2 1228760 A2 0126656 A2 0203841 A2 2003511416 T 20021689 A	13-04-2001 08-02-2002 23-04-2001 18-06-2002 19-04-2001 15-01-2003 16-10-2002 24-07-2002 07-08-2002 19-04-2001 28-05-2003 25-03-2003 30-05-2002
WO 9858934	A 30-12-1998	FR AU AU BR CN EP WO HU JP NO NZ PL RU SK TR TW US US US US ZA	2764889 A1 737964 B2 8218998 A 9810197 A 1264385 T 0991654 A1 9858934 A1 0002425 A2 2002507965 T 996208 A 501656 A 337499 A1 2202543 C2 179699 A3 9903175 T2 422842 B 2003078420 A1 6335445 B1 2002007062 A1 2002045753 A1 2002042511 A1 9805392 A	24-12-1998 06-09-2001 04-01-1999 08-08-2000 23-08-2000 12-04-2000 30-12-1998 28-11-2001 12-03-2002 15-02-2000 21-12-2001 28-08-2000 20-04-2003 16-05-2000 21-04-2000 21-02-2001 24-04-2003 01-01-2002 17-01-2002 18-04-2002 11-04-2002 20-01-1999

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/03/02336

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C07D409/12 A61K31/417 A61P25/00 C07D409/14

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 01 26656 A (S.C.R.A.S.) 19 avril 2001 (2001-04-19) cité dans la demande revendication 1 -----	1,7
A	WO 98 58934 A (S.C.R.A.S.) 30 décembre 1998 (1998-12-30) page 1; revendication 1 -----	1,7

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/03/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux familles de brevets

Demande internationale No

PCT/03/02336

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0126656	A 19-04-2001	FR 2799461 A1 FR 2812546 A1 AU 7796500 A BR 0014649 A CA 2388505 A1 CN 1391474 T CZ 20021292 A3 EP 1223933 A2 EP 1228760 A2 WO 0126656 A2 HU 0203841 A2 JP 2003511416 T NO 20021689 A	13-04-2001 08-02-2002 23-04-2001 18-06-2002 19-04-2001 15-01-2003 16-10-2002 24-07-2002 07-08-2002 19-04-2001 28-05-2003 25-03-2003 30-05-2002
WO 9858934	A 30-12-1998	FR 2764889 A1 AU 737964 B2 AU 8218998 A BR 9810197 A CN 1264385 T EP 0991654 A1 WO 9858934 A1 HU 0002425 A2 JP 2002507965 T NO 996208 A NZ 501656 A PL 337499 A1 RU 2202543 C2 SK 179699 A3 TR 9903175 T2 TW 422842 B US 2003078420 A1 US 6335445 B1 US 2002007062 A1 US 2002045753 A1 US 2002042511 A1 ZA 9805392 A	24-12-1998 06-09-2001 04-01-1999 08-08-2000 23-08-2000 12-04-2000 30-12-1998 28-11-2001 12-03-2002 15-02-2000 21-12-2001 28-08-2000 20-04-2003 16-05-2000 21-04-2000 21-02-2001 24-04-2003 01-01-2002 17-01-2002 18-04-2002 11-04-2002 20-01-1999